

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-253973

(43)公開日 平成4年(1992)9月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/04		8829-4C		
A 6 1 K 31/435	A D Z	7252-4C		
31/47		X 7252-4C		
C 0 7 D 471/04	1 1 4 A	8829-4C		

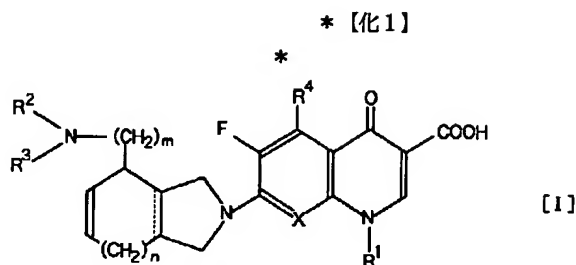
審査請求 未請求 請求項の数10(全 32 頁)

(21)出願番号	特願平3-115630	(71)出願人	000005072 萬有製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
(22)出願日	平成3年(1991)4月19日	(72)発明者	中川 晋 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有 製薬株式会社岡崎研究所内
(31)優先権主張番号	特願平2-104422	(72)発明者	真野 栄一 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有 製薬株式会社岡崎研究所内
(32)優先日	平2(1990)4月20日	(72)発明者	牛嶋 良輔 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有 製薬株式会社岡崎研究所内
(33)優先権主張国	日本 (J P)		
(31)優先権主張番号	特願平2-414635		
(32)優先日	平2(1990)12月27日		
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

(54)【発明の名称】 ピリドンカルボン酸誘導体

(57)【要約】

【構成】本発明は、一般式



〔式中、R¹は直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基またはふっ素原子により置換されていてもよいフェニル基、R²およびR³は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、R⁴は水素原子または-N(R⁵)R⁶(ここにおいて、R⁵およびR⁶は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す)、Xは窒素原子またはC-Y(ここにおいて、Yは水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基を示す)、mおよびnは0または1の整数、

【化2】

は単結合または二重結合を示す〕で表される化合物またはその医薬として許容される塩またはエステル、その製造法およびその用途に関する。

【効果】 本発明の化合物は、文献未記載の新規化合物であり、感受性・耐性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する強い抗菌力を有するので、抗菌剤として有用である。

2

* 【化1】

*



10



20

20

30

30



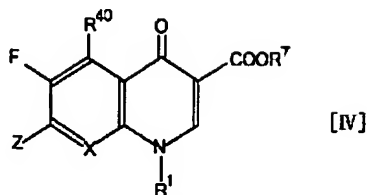
40

50 キソ-3-キノリンカルボン酸である請求項1記載の化

合物。

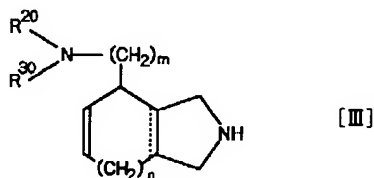
【請求項9】一般式

【化5】



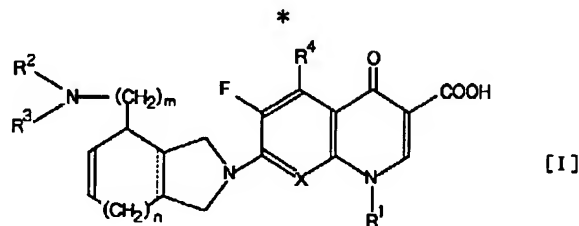
【式中、R¹は直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基またはふっ素原子により置換されているフェニル基、R⁷は水素原子またはカルボキシル基の保護基、R⁴⁰は水素原子または-N(R⁵⁰)R⁶⁰（ここにおいて、R⁵⁰およびR⁶⁰は水素原子、アミノ基の保護基または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す）、Xは窒素原子またはC-Y（ここにおいて、Yは水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基を示す）、Zは脱離基を示す】で表される化合物またはその塩と一般式

【化6】



【式中、R²およびR³は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、R⁴は水素原子または-N(R⁵)R⁶（ここにおいて、R⁵およびR⁶は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す）、R¹、X、m、nおよび

【化11】

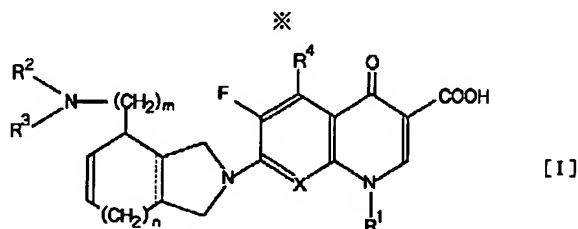


※

は前記の意味を有する】で表される化合物またはその医薬として許容される塩またはエステルの製造法。

【請求項10】一般式

【化12】



【式中、R¹は直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基またはふっ素原子により置換されているフェニル基、R²およびR³は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、R⁴は水素原子または-N(R⁵)R⁶（ここにおいて、R⁵およびR⁶は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル

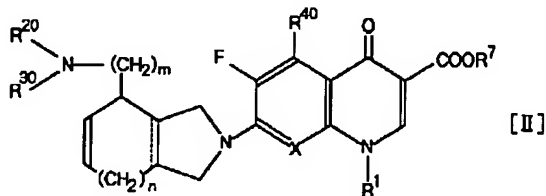
50 は単結合または二重結合を示す】で表される化合物また

* 【式中、R²⁰およびR³⁰は水素原子、アミノ基の保護基または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、mおよびnは0または1の整数、

【化7】

は単結合または二重結合を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させて、一般式

【化8】



【式中、R¹、R⁷、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、X、m、nおよび

【化9】

は前記の意味を有する】で表される化合物とし、必要に応じて該化合物の保護基を除去することを特徴とする、一般式

【化10】

はその医薬として許容される塩またはエステルを有効成分とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なピリドンカルボン酸誘導体、その製法および該誘導体を有効成分とする抗菌剤に関する。

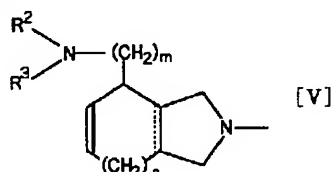
【0002】

【従来の技術】近年開発されたキノロン系合成抗菌剤、例えばノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン等の1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘導体は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して幅広いスペクトルと優れた抗菌力を有し、感染症の治療薬として臨床に汎用されている。

【0003】キノロン系合成抗菌剤は、キノロンカルボン酸骨格の7位にピラジニル基またはピロリジニル基を有するものが多く、一般式

【0004】

【化14】



【式中、R²およびR³は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、mおよびnは0または1の整数、

【0005】

【化15】

は単結合または二重結合を示す]を有するピリドンカルボン酸誘導体は、文献未記載の新規化合物であり、文献および特許出願明細書にも全く開示されず、また示唆されていない。

*【0006】

【発明が解決しようとする課題】ノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン等の市販のキノロン系抗菌剤は、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して著しい抗菌活性を有し、細菌感染症の治療に広く使用され、有用性の高い薬剤である。

【0007】しかしながら、近年、第三世代セフェム系およびキノロン系抗菌剤等が感染症の治療に頻繁に使用されるに伴い、これらの抗菌剤に耐性なメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、溶連菌、腸球菌等のグラム陽性菌および耐性緑膿菌等のグラム陰性菌による難治性の感染症が臨床の場で増加しつつある。これらの耐性菌に対して、既存のキノロン系薬剤は十分な治療効果を示していない。また、これらの薬剤はグラム陽性菌に対してはグラム陰性菌に対する抗菌力ほど強くないという問題点があり、ヒトあるいは動物に投与した場合、その経口吸収性の点についても改善が望まれている。

【0008】本発明の目的は、グラム陽性菌に対する抗菌力の増強、耐性菌に対する抗菌力の改善、生体内における優れた体内動態を有し、更には、特に中枢神経系に対する副作用の少ないピリドンカルボン酸系抗菌剤を提供することにある。

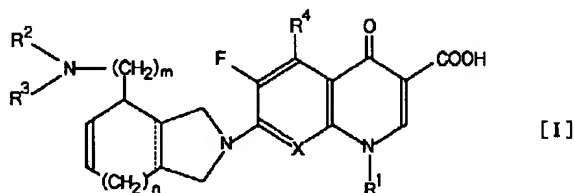
【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、優れた抗菌力と体内動態を有するピリドンカルボン酸系化合物を医薬として提供することを目的とし、鋭意研究を行った。その結果、キノリン骨格または1, 8-ナフチリジン骨格の7位に前記一般式【V】で表される置換基を有する新規なピリドンカルボン酸化合物がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、強い抗菌力を有することを見出し、本発明を完成した。

【0010】本発明は、一般式

【0011】

【化16】



【式中、R¹は直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基またはふつ素原子により置換されていてもよいフェニル基、R²およびR³は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、R⁴は水素原子または-N(R⁵)R⁶（ここにおいて、R⁵およびR⁶は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す）、Xは窒素原子またはC-Y（ここにおいて、Yは水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基を示す）、mおよびnは0または1の整数、

【0012】

【化17】

は単結合または二重結合を示す]で表される化合物またはその医薬として許容される塩またはエステル、その製造法およびその用途に関する。

【0013】本明細書に記載された記号および用語ならびに好適な化合物について説明する。

50 【0014】直鎖状の低級アルキル基とは、炭素数1な

いし6の直鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が挙げられ、中でも、メチル基、エチル基等が好適である。

【0015】分岐状の低級アルキル基とは、炭素数3ないし6の分岐状のアルキル基を意味し、例えばイソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基等が挙げられ、中でも、tert-ブチル基等が好適である。

【0016】環状の低級アルキル基とは、炭素数3ないし6の環状のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が挙げられ、シクロプロピル基、シクロブチル基等が好適であり、中でも、シクロプロピル基が好ましい。

【0017】ふっ素原子により置換されていてもよいフェニル基としては、例えばフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基等が挙げられ、中でも、2-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基等が好適である。

【0018】ハロゲン原子としては、例えばふっ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、中でも、ふっ素原子等が好適である。

【0019】脱離基としては、例えばふっ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子が挙げられ、中でも、ふっ素原子等が好適である。

【0020】カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-アセトキシエチル基、1-プロピオニルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基；例えば1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基；例えば(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばインダニル基、フタリジル基、メトキシメチル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基等が好適である。

【0021】アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、ビス(p-メトキシフェニル)メチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、オキサリル基、スクシニル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例

えばクロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等のハロ置換低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-ヨウ化エチルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等のハロ置換低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基が挙げられ、特に、2-プロペニルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

【0022】 R^2 および R^3 (R^{20} および R^{30})は同一でも、異なってもよく、水素原子または前記の直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す。

【0023】 R^2 および R^3 が共に水素原子の場合または R^3 が水素原子であり、 R^2 が前記の直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基の場合が好適である。

【0024】 R^4 は水素原子または-N (R^5) R^6 を示す。 R^5 および R^6 (R^{50} および R^{60})は同一でも、異なってもよく、水素原子または前記の直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す。

【0025】 R^4 としては、例えば水素原子、アミノ基、N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-シクロプロピルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基等が挙げられ、中でも、水素原子、アミノ基等が好適である。

【0026】一般式【I】の化合物は、常法により医薬として許容される無毒性塩またはそのエステルとすることができる。

【0027】一般式【I】の化合物の無毒性塩としては、医薬として許容される慣用的なものを意味し、キノリン骨格もしくは1,8-ナフチリジン骨格の3位のカルボキシ基または7位側鎖の遊離アミノ基の塩基における塩を挙げることができる。

【0028】カルボキシ基における塩基性付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチ

9

ルアミン塩、トリエチルアミン塩；ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；例えばN, N'-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

【0029】7位側鎖の遊離アミノ基の塩基における酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-20 ートルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

【0030】上記の無毒性塩の中で、最も好適なものは、p-ートルエンスルホン酸塩である。

【0031】一般式【I】の化合物の無毒性エステルとしては、キノリン骨格または1, 8-ナフチリジン骨格の3位のカルボキシル基における医薬として許容される慣用的なものを意味する。例えばアセトキシメチル基、30 ピパロイルオキシメチル基等のアルカノイルオキシメチル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基等のアルコキシカルボニルオキシアルキル基とのエステル、フタリジル基とのエステル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル基とのエステル等が挙げられる。

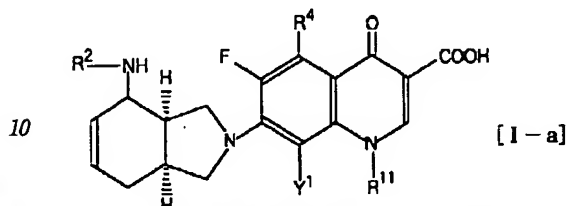
【0032】7位側鎖のアザビシクロ[4. 3. 0]基またはアザビシクロ[3. 3. 0]基の2位炭素および

10

架橋炭素に基づく光学異性体および立体異性体が存在するが、本発明はこれらの異性体のいずれも包含する。

【0033】一般式【I】の化合物中、mが0であり、nが1である化合物が好適であるが、中でも、一般式【0034】

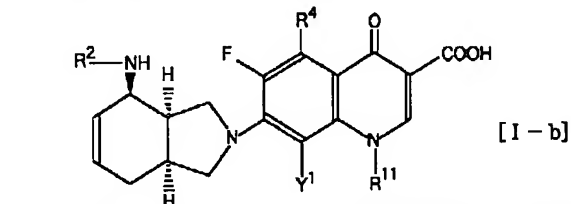
【化18】



【式中、R²は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、R⁴は水素原子または-N(R⁵)R⁶（ここにおいて、R⁵およびR⁶は水素原子または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す）、R¹¹は直鎖状、分岐状または環状の低級アルキル基、Y¹は水素原子またはハロゲン原子を示す】で表される化合物が好適な化合物群であり、更には、一般式

【0035】

【化19】



【式中、R²、R⁴、R¹¹およびY¹は前記の意味を有する】で表される化合物がより好適な化合物群である。

【0036】本発明化合物の具体例を以下の表に示す。尚、表における略号の意味を以下に示す。

Me：メチル基

Et：エチル基

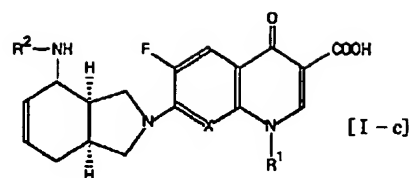
Pr：プロピル基







iPr：イソプロピル基

tBu：tert-ブチル基

【0037】

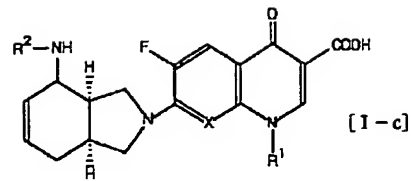
【表1】



化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
1	Et	H	CF	13	iPr	tBu	CF
2	Et	Me	CF	14	iPr		CF
3	Et	Et	CF	15	tBu	H	CF
4	Et	Pr	CF	16	tBu	Me	CF
5	Et	iPr	CF	17	tBu	Et	CF
6	Et	tBu	CF	18	tBu	Pr	CF
7	Et		CF	19	tBu	iPr	CF
8	iPr	H	CF	20	tBu	tBu	CF
9	iPr	Me	CF	21	tBu		CF
10	iPr	Et	CF	22		H	CF
11	iPr	Pr	CF	23		Me	CF
12	iPr	iPr	CF	24		Et	CF

【0038】

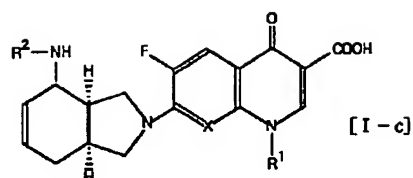
【表2】










化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
25		Pr	CF	37		Et	CF
26		iPr	CF	38		Pr	CF
27		tBu	CF	39		iPr	CF
28			CF	40		tBu	CF
29		H	CF	41			CF
30		Me	CF	42		H	CF
31		Et	CF	43		Me	CF
32		Pr	CF	44		Et	CF
33		iPr	CF	45		Pr	CF
34		tBu	CF	46		iPr	CF
35		H	CF	47		tBu	CF
36		Me	CF	48	Et	H	CH

【0039】

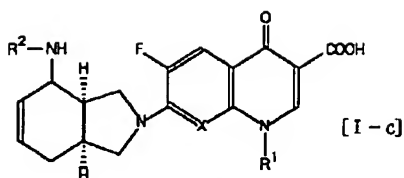
【表3】



化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
49	Et	Me	CH	61	iPr		CH
50	Et	Et	CH	62	tBu	H	CH
51	Et	Pr	CH	63	tBu	Me	CH
52	Et	iPr	CH	64	tBu	Et	CH
53	Et	tBu	CH	65	tBu	Pr	CH
54	Et		CH	66	tBu	iPr	CH
55	iPr	H	CH	67	tBu	tBu	CH
56	iPr	Me	CH	68	tBu		CH
57	iPr	Et	CH	69		H	CH
58	iPr	Pr	CH	70		Me	CH
59	iPr	iPr	CH	71		Et	CH
60	iPr	tBu	CH	72		Pr	CH

【0040】

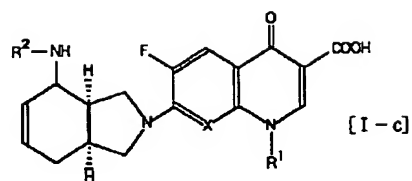
【表4】










化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
73		iPr	CH	85		Pr	CH
74		tBu	CH	86		iPr	CH
75			CH	87		tBu	CH
76		H	CH	88			CH
77		Me	CH	89		H	CH
78		Et	CH	90		Me	CH
79		Pr	CH	91		Et	CH
80		iPr	CH	92		Pr	CH
81		tBu	CH	93		iPr	CH
82		H	CH	94		tBu	CH
83		Me	CH	95			CH
84		Et	CH	96	Et	H	OMe

【0041】

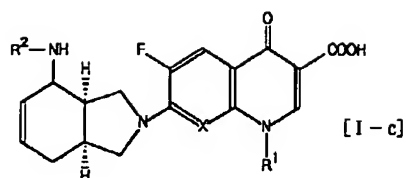
【表5】



化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
87	Et	Me	CMe	109	iPr		CMe
88	Et	Et	CMe	110	tBu	H	CMe
89	Et	Pr	CMe	111	tBu	Me	CMe
100	Et	iPr	CMe	112	tBu	Et	CMe
101	Et	tBu	CMe	113	tBu	Pr	CMe
102	Et		CMe	114	tBu	iPr	CMe
103	iPr	H	CMe	115	tBu	tBu	CMe
104	iPr	Me	CMe	116	tBu		CMe
105	iPr	Et	CMe	117		H	CMe
106	iPr	Pr	CMe	118		Me	CMe
107	iPr	iPr	CMe	119		Et	CMe
108	iPr	tBu	CMe	120		Pr	CMe

【0042】

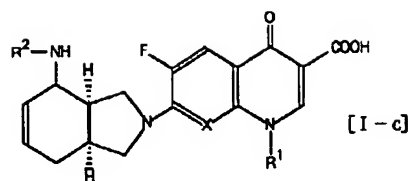
【表6】










化合物 番号	R¹	R²	X	化合物 番号	R¹	R²	X
121		iPr	OMe	133		Pr	OMe
122		tBu	OMe	134		iPr	OMe
123			OMe	135		tBu	OMe
124		H	OMe	136			OMe
125		Me	OMe	137		H	OMe
126		Et	OMe	138		Me	OMe
127		Pr	OMe	139		Et	OMe
128		iPr	OMe	140		Pr	OMe
129		tBu	OMe	141		iPr	OMe
130		H	OMe	142		tBu	OMe
131		Me	OMe	143			OMe
132		Et	OMe	144	Et	H	COMe

【0043】

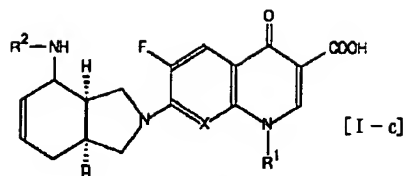
【表7】



化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
145	Et	Me	COMe	157	iPr		COMe
146	Et	Et	COMe	158	tBu	H	COMe
147	Et	Pr	COMe	159	tBu	Me	COMe
148	Et	iPr	COMe	160	tBu	Et	COMe
149	Et	tBu	COMe	161	tBu	Pr	COMe
150	Et		COMe	162	tBu	iPr	COMe
151	iPr	H	COMe	163	tBu	tBu	COMe
152	iPr	Me	COMe	164	tBu		COMe
153	iPr	Et	COMe	165		H	COMe
154	iPr	Pr	COMe	166		Me	COMe
155	iPr	iPr	COMe	167		Et	COMe
156	iPr	tBu	COMe	168		Pr	COMe

【0044】

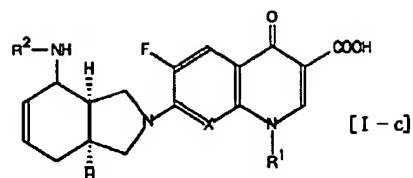
【表8】










化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
169		iPr	C-OMe	181		Pr	C-OMe
170		tBu	C-OMe	182		iPr	C-OMe
171			C-OMe	183		tBu	C-OMe
172		H	C-OMe	184			C-OMe
173		Me	C-OMe	185		H	C-OMe
174		Et	C-OMe	186		Me	C-OMe
175		Pr	C-OMe	187		Et	C-OMe
176		iPr	C-OMe	188		Pr	C-OMe
177		tBu	C-OMe	189		iPr	C-OMe
178		H	C-OMe	190		tBu	C-OMe
179		Me	C-OMe	191			C-OMe
180		Et	C-OMe	192	Et	H	N

【0045】

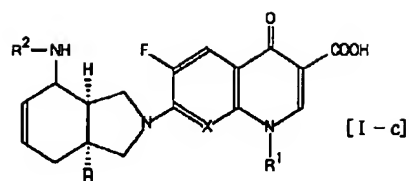
【表9】



化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ³	X
183	Et	Me	N	206	iPr		N
184	Et	Et	N	206	tBu	H	N
185	Et	Pr	N	207	tBu	Me	N
186	Et	iPr	N	208	tBu	Et	N
187	Et	tBu	N	209	tBu	Pr	N
188	Et		N	210	tBu	iPr	N
189	iPr	H	N	211	tBu	tBu	N
200	iPr	Me	N	212	tBu		N
201	iPr	Et	N	213		H	N
202	iPr	Pr	N	214		Me	N
203	iPr	iPr	N	215		Et	N
204	iPr	tBu	N	216		Pr	N

【0046】

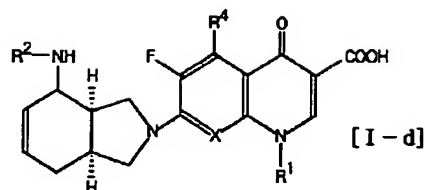
【表10】



化合物 番号	R ¹	R ²	X	化合物 番号	R ¹	R ²	X
217		iPr	N	228		Pr	N
218		tBu	N	230		iPr	N
219			N	231		tBu	N
220		H	N	232			N
221		Me	N	233		H	N
222		Et	N	234		Me	N
223		Pr	N	235		Et	N
224		iPr	N	236		Pr	N
225		tBu	N	237		iPr	N
226		H	N	238		tBu	N
227		Me	N	239			N
228		Et	N	240		H	CF

【0047】

【表11】



化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	X	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	X
241	Et	H	NH ₂	CF	247		H	NHMe	CF
242	tBu	H	NH ₂	CF	248		H	NHMe	CF
243		H	NH ₂	CF	249	Et	H	NMe ₂	CF
244		H	NH ₂	CF	250	tBu	H	NMe ₂	CF
245	Et	H	NHMe	CF	251		H	NMe ₂	CF
246	tBu	H	NHMe	CF	252		H	NMe ₂	CF

上記の化合物中、好適な化合物は、例えば7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-エチル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物1)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-tert-ブチル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物15)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物22)、1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[1, 6-cis-2-(N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル]-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物23)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-6, 8-ジフルオロ-1-(4-フルオロ)フェニル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物35)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-6, 8-ジフルオロ-1-(3, 4-ジフルオロ)フェニル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物42)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-エチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化

30

40

50

合物48)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-tert-ブチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物62)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物69)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-6-フルオロ-1-(4-フルオロ)フェニル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物82)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-6-フルオロ-1-(3, 4-ジフルオロ)フェニル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物89)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-エチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物96)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-tert-ブチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物110)、7-(1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-エン-8-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(化合物117)、7-(1, 6-cis-2-

-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-
 エン-8-イル) -6-フルオロ-1- (4-フルオ
 ロ) フェニル-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オ
 キソ-3-キノリンカルボン酸 (化合物130)、7-
 (1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ
 [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル) -6-フル
 オロ-1- (3, 4-ジフルオロ) フェニル-1, 4-
 ジヒドロ-8-メチル-4-オキソ-3-キノリンカル
 ボン酸 (化合物137)、7- (1, 6-cis-2-
 アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エ
 ン-8-イル) -1-エチル-6-フルオロ-1, 4-
 ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカル
 ボン酸 (化合物144)、7- (1, 6-cis-2-
 アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エ
 ン-8-イル) -1-tert-ブチル-6-フルオ
 ロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-
 キノリンカルボン酸 (化合物158)、7- (1, 6-
 cis-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3.
 0] ノナ-3-エン-8-イル) -1-シクロプロピル
 -6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4
 -オキソ-3-キノリンカルボン酸 (化合物165)、
 7- (1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ
 [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル) -6-フル
 オロ-1- (4-フルオロ) フェニル-1, 4-ジヒド
 ロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン
 酸 (化合物178)、7- (1, 6-cis-2-アミ
 ノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-
 8-イル) -6-フルオロ-1- (3, 4-ジフルオ
 ロ) フェニル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-
 オキソ-3-キノリンカルボン酸 (化合物185)、7
 - (1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ
 [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル) -1-エチ
 ル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-
 1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (化合物19
 2)、7- (1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビ
 シクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル) -1
 -tert-ブチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ
 -4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸
 (化合物206)、7- (1, 6-cis-2-アミノ
 -8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8
 -イル) -1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-
 ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-
 カルボン酸 (化合物213)、7- (1, 6-cis-
 2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-
 エン-8-イル) -6-フルオロ-1- (4-フルオ
 ロ) フェニル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-
 ナフチリジン-3-カルボン酸 (化合物226)、7-
 (1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ
 [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル) -6-フル
 オロ-1- (3, 4-ジフルオロ) フェニル-1, 4-

ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カ
 ルボン酸 (化合物233)、7- (1, 6-cis-2-
 アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-
 エン-8-イル) -6, 8-ジフルオロ-1- (2, 4-
 ジフルオロフェニル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキ
 ソ-3-キノリンカルボン酸 (化合物240)、5-ア
 ミノ-7- (1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビ
 シクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル) -1
 -エチル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-
 -オキソ-3-キノリンカルボン酸 (化合物241)、
 5-アミノ-7- (1, 6-cis-2-アミノ-8-
 アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イ
 ル) -1-tert-ブチル-6, 8-ジフルオロ-
 1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン
 酸 (化合物242)、5-アミノ-7- (1, 6-ci
 s-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ
 -3-エン-8-イル) -1-シクロプロピル-6, 8-
 ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キ
 ノリンカルボン酸 (化合物243) および5-アミノ
 7- (1, 6-cis-2-アミノ-8-アザビシクロ
 [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル) -6, 8-
 ジフルオロ-1- (3, 4-ジフルオロ) フェニル-
 1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン
 酸 (化合物244) 等の化合物が好適であり、中でも、
 一般式 [I-b] で表される化合物、即ち、例えば7-
 [(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビ
 シクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル] -1
 -シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒ
 ドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、1-シク
 ロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-
 7- [(1R, 2R, 6S)-2-(N-メチルア
 ミノ)-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エ
 ン-8-イル] -4-オキソ-3-キノリンカルボン
 酸、7- [(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-
 アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イ
 ル] -1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジ
 ヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、7-
 [(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビ
 シクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル] -6,
 8-ジフルオロ-1- (2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカ
 ルボン酸、7- [(1R, 2R, 6S)-2-アミ
 ノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-
 8-イル] -1-エチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒ
 ドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、7-
 [(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビ
 シクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル] -1
 -シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-
 8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸お
 よび5-アミノ-7- [(1R, 2R, 6S)-2

35

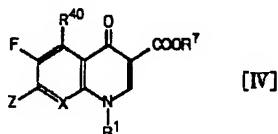
ーアミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル] -1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸等の化合物群が特に好適である。

【0048】本発明化合物の製造法について説明する。

【0049】本発明の一般式 [I] の化合物は、一般式

【0050】

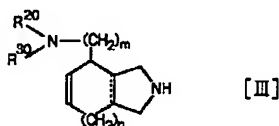
【化20】



【式中、R¹は直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基またはふっ素原子により置換されていてもよいフェニル基、R⁷は水素原子またはカルボキシル基の保護基、R⁴⁰は水素原子または-N(R⁵⁰)R⁶⁰（ここにおいて、R⁵⁰およびR⁶⁰は水素原子、アミノ基の保護基または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基を示す）、Xは窒素原子またはC-Y（ここにおいて、Yは水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはメトキシ基を示す）、Zは脱離基を示す】で表される化合物またはその塩と一般式

【0051】

【化21】



【式中、R²⁰およびR³⁰は水素原子、アミノ基の保護基または直鎖状、分岐状もしくは環状の低級アルキル基、mおよびnは0または1の整数、

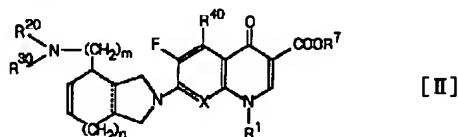
【0052】

【化22】

は単結合または二重結合を示す】で表される化合物またはその塩とを脱酸剤の存在下に反応させて、一般式

【0053】

【化23】



【式中、R¹、R⁷、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、X、m、nおよび

【0054】

【化24】

36

は前記の意味を有する】で表される化合物とし、必要に応じて該化合物の保護基を除去することにより製造することができる。

【0055】一般式 [I I I] の化合物と一般式 [I V] の化合物との反応は、通常例えばエタノール、メタノール等のアルコール類；例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばアセトニトリル；N, N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒中で行われる。反応温度は室温〜200℃、好ましくは80〜150℃にて、反応時間は0.5〜24時間、通常は1〜6時間で行う。

【0056】本反応は通常脱酸剤の存在下に、一般式 [I V] の化合物1モルに対して一般式 [I I I] の化合物は1.0〜1.2モル使用する。脱酸剤は、一般式 [I V] の化合物1モルに対して1.0〜1.2モル使用する。脱酸剤としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えば炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；例えばトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の有機塩基等が挙げられる。反応は、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の塩基化合物を過剰に用いて脱酸剤と溶媒を兼ねて使用することもできる。

【0057】反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [I I] で表される粗生成物が得られる。一般式 [I I] の化合物のR⁷がカルボキシル基の保護基である場合、精製することなくカルボキシル基の保護基を除去することにより、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

【0058】保護基の除去は、常法に従って不活性溶媒中、酸または塩基の存在下に加水分解または加溶媒分解により行われる。

【0059】不活性溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。

【0060】反応に使用する酸としては、例えば塩酸、硫酸等が挙げられ、一般式 [I I] の化合物1モルに対して酸は2〜20モルを用いる。反応温度は0〜80℃で0.5〜3時間で反応は完結する。

【0061】反応に使用する塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等が挙げられる。反応は一般式 [I I] の化合物1モルに対して塩基1〜3モルを用い、反応温度は0〜50℃で5〜30分間で反応

は完結する。

【0062】保護基の除去反応の終了後、通常処理法により、例えば溶媒抽出、結晶化またはシリカゲルもしくは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー等により、一般式【I】の化合物を単離することができる。単離、精製条件によって、一般式【I】の化合物は、分子内塩、無毒性付加塩、水和物の形で得られるが、これらは目的に応じて常法により相互に変換することができる。

【0063】尚、一般式【II】の化合物の3位のカルボキシル基の保護基が、例えばアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基；メトキシメチル基；インダニル基；フタリジル基等である場合、このようなエステルは生体内で生理的に加水分解されるので、保護基を除去することなく、直接、ヒトまたは動物に投与することができる。

【0064】一般式【III】で表される化合物は文献未記載の新規化合物であり、代表化合物の製造法を参考例1および参考例2に記した。

*

【表12】

最小発育阻止濃度 (MIC; $\mu\text{g}/\text{ml}$)

試 験 菌	実施例1 の化合物	実施例2 の化合物	実施例13 の化合物
<i>S. aureus</i> JS1*	< 0.006	< 0.006	< 0.006
<i>S. aureus</i> BB5709	< 0.006	< 0.006	< 0.006
<i>S. aureus</i> BB5769	< 0.006	< 0.006	< 0.006

* β -ラクタマーゼ産生菌

本発明の化合物は、種々のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有し、これら病原菌を起炎菌とするヒトの細菌感染症の治療および予防に、抗菌剤として有用な化合物である。本発明の抗菌剤に感受性のある代表的な病原体としては、例えばスタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 属、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 属、エシェリキア (*Escherichia*) 属、エンテロバクター (*Enterobacter*) 属、クレブシエラ (*Klebsiella*) 属、セラチア (*Serratia*) 属、プロテウス (*Proteus*) 属、シュドモナス (*Pseudomonas*) 属等の菌種を挙げることができ、特にメチシリン耐性スタフィロコッカス アウレウス (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) およびチエナマイシン耐性シュドモナス アエルギノーサ (*Tienamycin resistant Pseudomonas aeruginosa*) に対して優れた抗菌活性を示した。

【0068】本発明化合物は、当分野で公知の固体または液体の賦形剤の担体と混合し、非経口投与、経口投与、外部投与に適した医薬製剤の形で使用することができる。主なものは、局所的または注射による非経口的（静注もしくは筋注）な投与である。医薬製剤としては、例えば注射剤、シロップ剤、乳剤等の液剤；錠剤、

* 【0065】一般式【IV】の化合物は、例えば特開昭59-212, 475号、同60-172, 981号、同61-267, 573号、同62-215, 572号、同63-297, 366号公報等に記載の方法に準じて製造される。

【0066】本発明化合物の種々の細菌に対する試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法により測定した〔日本化学療法学会標準法：ケモセラピー (Chemotherapy)、第29巻、76~79頁 (1981年)〕。ミュラー ヒントン プロス (Mueller Hinton broth) 中で一夜培養した各試験菌株の小白金耳 (接種菌量: 10^6 CFU/ml) をミュラー ヒントン アガー (MH agar) に接種した。この培地には抗菌剤が各濃度で含まれており、37℃で16時間培養した後、最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$) を測定した。その結果を下記表に示す。

【0067】

カプセル剤、粒剤等の固形剤；軟膏、坐剤等の外用剤等が挙げられる。これらの製剤には、必要に応じて塩基、助剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

【0069】添加剤としては、例えば注射用蒸留水、リンゲル液、グルコース、しょ糖シロップ、ゼラチン、食用油、カカオ脂、エチレングリコール、しょ糖、とうもろこし澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク等があげられる。

【0070】投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常、成人に対する好ましい日用量は有効成分約5~50mg/kg、子供に対する好ましい日用量は約5~25mg/kgの範囲にあり、1日当たり1回または数回に分けて投与するのが好ましい。

【0071】

【実施例】実施例および参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0072】実施例および参考例の薄層クロマトグラフは、プレートとしてSilicagel 60F₂₄₅ (Merck) を、検出法としてUV検出器またはニンヒドリン発色法を用いた。カラム用シリカゲルとしては、ワコーゲルTM C-300 (和光純薬) を用いた。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシドまたは重

クロロホルム溶液で測定する場合には、内部基準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、XL-200 (200MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

【0073】NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s: シングレット

d: ダブルレット

br: ブロード

m: マルチプレット

J: カップリング定数

Hz: ヘルツ

CDCl₃: 重クロロホルム

CD₃OD: 重メタノール

TFA-d₁: 重トリフルオロ酢酸

反応式における略号の意味を以下に示す。

All oc: アリルオキシカルボニル基

Boc-S: 2-(tert-ブトキシカルボニルチオ)-4,6-ジメチルピリミジン

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

Bn: ベンジル基

Cbz: ベンジルオキシカルボニル基

Me: メチル基

TFA: トリフルオロ酢酸

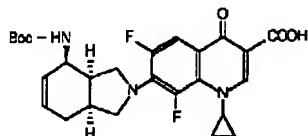
実施例1

7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

1)

【0074】

【化25】



1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (113mg, 0.4mmol)、(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (200mg, 0.4mmol) およびトリエチルアミン (0.11ml) のアセトニトリル (5ml) 溶液を窒素気流下にて4時間加熱還流し、次いで室温にて2時間撹拌した。析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルTM C-300, 50ml, メチレンクロリド-メタノール 100:1→20:1) に付し、7-[(1R, 2R, 6S)-2-

(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (70mg, 収率: 34.9%) を得た。

【0075】TLC (Rf): 0.56 (メチレンクロリド-メタノール 9:1)

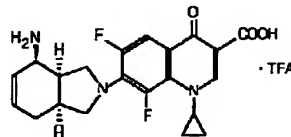
IR (KBr) cm⁻¹: 3350, 2975, 2940, 2880, 1735, 1690, 1630, 1520, 1450, 1330, 1170, 805

NMR (CDCl₃) δ : 1.0~1.7 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.95~2.1 (1H, m), 2.18~2.38 (1H, m), 2.48~2.64 (1H, m), 2.83~3.03 (1H, m), 3.4~5.15 (5H, m), 4.4~4.7 (2H, m), 5.56 (1H, d, J=10Hz), 5.78~5.9 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=14, 2Hz), 8.76 (1H, s)

2)

20 【0076】

【化26】



前記反応で得られた化合物 (62mg, 0.12mmol) およびアニソール (1滴) のメチレンクロリド (5ml) 溶液に、氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸 (2ml) のメチレンクロリド (2ml) 溶液を滴下した。反応溶液を氷冷下で2時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテル (15ml) を加え、この混合物を室温で2時間撹拌した。析出物を濾取し、エタノール-メチレンクロリドにより再結晶し、標記化合物 (44mg, 収率: 69.0%) を得た。

【0077】TLC (Rf): 0.63 (酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 211~212°C (分解)

IR (KBr) cm⁻¹: 3450, 2950, 1725, 1670, 1630, 1525, 1460, 1360, 1205, 1180, 1145, 805

NMR (CDCl₃-TFA-d₁ 1:1) δ : 1.2~1.6 (4H, m), 1.9~2.2 (1H, m), 2.4~2.6 (1H, m), 2.7~3.1 (2H, m), 3.7~3.9 (1H, m), 3.9~4.5 (4H, m), 4.5~4.7 (1H, m), 5.76 (1H, d, J=10Hz), 6.18 (1H, br d, J=10Hz), 8.02 (1H, dd, J=14, 2Hz), 9.17 (1H, s)

MS (m/e): 402 (M+1)

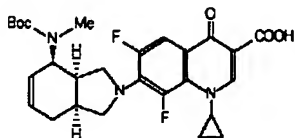
実施例2

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-[(1R, 2R, 6S)-2-(N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

1)

【0078】

【化27】



1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (90mg, 0.31mmol)、(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (80mg, 0.31mmol) およびトリエチルアミン (0.09ml) を用いて実施例1-1)と同様にして7-[(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (107mg, 収率: 67%) を得た。

【0079】TLC (Rf): 0.71 (メチレンクロリド-メタノール 9:1)

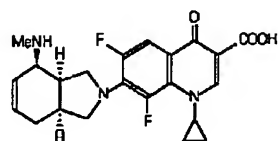
IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 2980, 2950, 2900, 1735, 1695, 1635, 1530, 1480, 1380, 1370, 1330, 1140, 805

NMR (CDCl_3) δ : 1.1~1.7 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.0~2.1 (1H, m), 2.1~2.3 (1H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.3~3.5 (2H, m), 3.8~4.1 (3H, m), 4.9~5.1 (1H, m), 5.6 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.8~6.0 (1H, m), 7.84 (1H, dd, $J=14, 2\text{Hz}$), 8.75 (1H, s)

2)

【0080】

【化28】



7-[(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert 50

-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (97mg) を用いて実施例1-2)と同様にして、標記化合物 (78mg, 収率: 78%) を得た。

【0081】TLC (Rf): 0.7 (酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 228°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3030, 2900, 2750, 1730, 1690, 1630, 1525, 1465, 1205, 1135, 805

NMR (CDCl_3 -TFA- d_4 1:1) δ : 1.2~1.7 (4H, m), 2.0~2.2 (1H, m), 2.4~2.7 (1H, m), 2.7~3.2 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.7~3.9 (1H, m), 3.9~4.5 (6H, m), 5.92 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.2~6.3 (1H, m), 8.0 (1H, dd, $J=14, 2\text{Hz}$), 9.16 (1H, s)

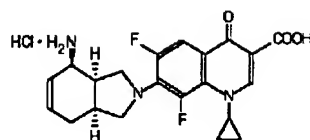
MS (m/e): 416 (M+1)

実施例3

7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

【0082】

【化29】



実施例1-1) で得られた7-[(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (302mg, 0.6mmol) を2N塩酸メタノール溶液 (5ml) に溶解した。室温にて30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールにて再結晶し標記化合物 (247mg, 収率: 87.7%) を得た。

【0083】TLC (Rf): 0.63 (酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 238°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2880, 1735, 1630, 1520, 1460, 1410, 1350, 1325, 805

NMR (CDCl₃-TFA-d₁ 1:1) δ: 1.2 ~ 1.6 (4H, m), 2.0 ~ 2.2 (1H, m), 2.4 ~ 2.6 (1H, m), 2.74 ~ 2.92 (1H, m), 2.97 ~ 3.15 (1H, m), 3.75 ~ 3.87 (1H, m), 4.0 ~ 4.5 (4H, m), 4.57 ~ 4.7 (1H, m), 5.67 (1H, br d, J=10Hz), 6.18 (1H, br d, J=10Hz), 8.0 (1H, dd, J=2, 14Hz), 9.15 (1H, s)
MS (m/e): 402 (M+1)

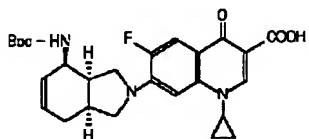
実施例4

7-[(1R, 2R, 6S) -2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン-8-イル] -1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

1)

[0084]

[化30]



1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (133 mg, 0.5 mmol; 特開昭60-126271号により製造)、(1R, 2R, 6S) -2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) -8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン (119 mg, 0.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 ml) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を窒素気流下にて攪拌下、4時間加熱還流し、次いで室温にて16時間攪拌した。析出物を濾取し、アセトニトリルにて洗浄し、7-[(1R, 2R, 6S) -2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) -8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン-8-イル] -1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (188 mg, 収率: 77.8%) を得た。

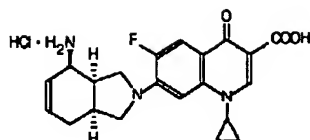
[0085] IR (KBr) cm⁻¹: 3440, 3340, 2970, 1715, 1635, 1510, 1470, 1360, 820

NMR (CDCl₃) δ: 1.1 ~ 1.8 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.9 ~ 2.1 (1H, m), 2.2 ~ 2.43 (1H, m), 2.55 ~ 2.7 (1H, m), 2.9 ~ 3.1 (1H, m), 3.3 ~ 3.8 (4H, m), 4.5 ~ 4.7 (2H, m), 5.5 ~ 5.63 (1H, m), 5.8 ~ 5.92 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=8Hz), 7.92 (1H, d, J=14Hz), 8.67 (1H, s)

2)

[0086]

[化31]



前記反応で得られた化合物 (180 mg, 0.37 mmol) を 2N 塩酸メタノール溶液 (5 ml) を用いて実施例3と同様にして標記化合物 (145 mg, 収率: 92.8%) を得た。

[0087] TLC (Rf): 0.61 (酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 250℃以上

IR (KBr) cm⁻¹: 3430, 3220, 2890, 2830, 2600, 1725, 1640, 1515, 1480, 1465, 1395, 1360

NMR (CDCl₃-TFA-d₁ 1:1) δ: 1.2 ~ 1.4 (2H, m), 1.5 ~ 1.7 (2H, m), 1.9 ~ 2.1 (1H, m), 2.2 ~ 2.7 (1H, m), 2.8 ~ 3.0 (1H, m), 3.0 ~ 3.3 (1H, m), 3.7 ~ 4.2 (5H, m), 4.6 ~ 4.7 (1H, m), 5.7 ~ 5.9 (1H, m), 6.1 ~ 6.3 (1H, m), 7.3 (1H, br d, J=8Hz), 8.1 (1H, d, J=14Hz), 9.1 (1H, s)

MS (m/e): 384 (M+1)

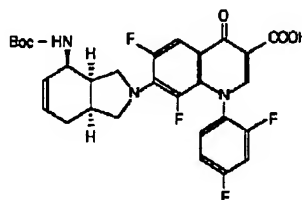
実施例5

7-[(1R, 2R, 6S) -2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン-8-イル] -6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

1)

[0088]

[化32]



6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 [178 mg, 0.5 mmol; ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (J. Med. Chem), 第28巻, 1558頁 (1985年) により製造] および (1R, 2R, 6S) -2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) -8-ア

45

ザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン (119mg, 0. 5mmol) およびトリエチルアミン (0. 14ml) のアセトニトリル (5ml) 溶液を用いて実施例4-1)と同様にして、7-[(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル]-6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (225mg, 収率: 78. 5%)を得た。

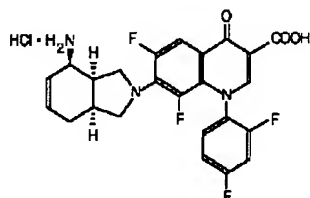
【0089】IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3360, 1735, 1690, 1630, 1515, 1500, 1465, 1410, 1340, 805

NMR (CDCl_3 - CD_3OD 6:1) δ : 1. 44 (9H, s), 1. 8~2. 0 (1H, m), 2. 1~2. 3 (1H, m), 2. 4~2. 6 (1H, m), 2. 7~2. 9 (1H, m), 3. 3~4. 0 (4H, m), 4. 4~4. 6 (1H, m), 5. 0~5. 2 (1H, m), 5. 4~5. 55 (1H, m), 5. 7~5. 86 (1H, m), 7. 0~7. 2 (2H, m), 7. 4~7. 6 (1H, m), 7. 9 (1H, d, $J=14$, 2Hz), 8. 47 (1H, d, $J=2$ Hz)

2)

【0090】

【化33】



前記反応で得られた化合物 (210mg, 0. 37mmol) を2N塩酸メタノール溶液 (5ml) を用いて実施例3と同様にして、標記化合物 (147mg, 収率: 78. 8%)を得た。

【0091】TLC (Rf): 0. 65 (酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 220°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2950, 2890, 1725, 1630, 1515, 1465, 1410, 1355, 1145, 970, 805, 540

NMR (CDCl_3 -TFA- d_1 1:1) δ : 1. 9~2. 1 (1H, m), 2. 4~2. 6 (1H, m), 2. 6~2. 9 (1H, m), 2. 9~3. 1 (1H, m), 3. 6~3. 8 (1H, m), 3. 9~4. 3 (3H, m), 4. 5~4. 65 (5H, m), 5. 65~5. 8 (1H, m), 6. 05~6. 2 (1H, m), 7. 1~7. 3 (2H, m), 7. 6~7. 7 (1H, m), 8. 1 (1H, d, $J=14$ Hz),

46

8. 88 (1H, s)

MS (m/e): 474 (M+1)

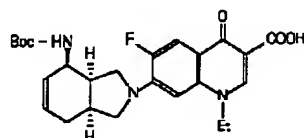
実施例6

7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル]-1-エチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

1)

【0092】

10 【化34】



1-エチル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (132mg, 0. 5mmol; 特開昭56-30964号により製造)、(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン (119mg, 0. 5mmol) およびトリエチルアミン (0. 14ml) のアセトニトリル (5ml) 溶液を用いて実施例4-1)と同様にして、7-[(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル]-1-エチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (179mg, 収率: 74. 4%)を得た。

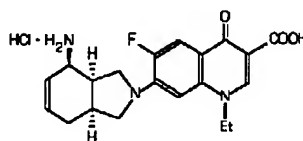
【0093】IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3350, 2980, 1740, 1725, 1690, 1635, 1520, 1470, 1370, 1170, 815

NMR (CDCl_3) δ : 1. 44 (9H, s), 1. 57 (3H, t, $J=7$ Hz), 1. 8~2. 05 (1H, m), 2. 2~2. 42 (1H, m), 2. 58~2. 7 (1H, m), 2. 9~3. 1 (1H, m), 3. 36~3. 8 (4H, m), 4. 28 (2H, q, $J=7$ Hz), 4. 5~4. 7 (2H, m), 5. 5~5. 6 (1H, m), 5. 78~5. 9 (1H, m), 6. 36 (1H, d, $J=8$ Hz), 8. 0 (1H, d, $J=14$ Hz), 8. 6 (1H, s)

2)

【0094】

【化35】



50 前記反応で得られた化合物 (174mg, 0. 36mmol)

47

01) の2N塩酸メタノール溶液(5ml)を用いて実施例3と同様にして、標記化合物(145mg, 収率: 95.8%)を得た。

【0095】TLC(Rf): 0.55(酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 250℃以上

IR(KBr) cm^{-1} : 3420, 3220, 2890, 1705, 1635, 1520, 1475, 1465, 1410, 1390, 1355

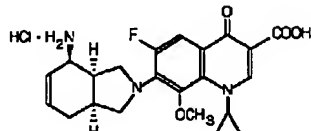
NMR(CDCl_3 -TFA- d_1 1:1) δ : 1.6 ~ 1.8 (3H, m), 1.9 ~ 2.1 (1H, m), 2.4 ~ 2.6 (1H, m), 2.8 ~ 3.0 (1H, m), 3.0 ~ 3.25 (1H, m), 3.5 ~ 4.2 (5H, m), 4.55 ~ 4.8 (2H, m), 5.7 ~ 5.85 (1H, m), 6.05 ~ 6.2 (1H, m), 6.8 ~ 7.0 (1H, m), 8.1 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 9.05 (1H, s)

実施例7

7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

【0096】

【化36】



1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(1.77g, 6mmol; 特開昭63-198664号により製造)、(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン 二塩酸塩(1.27g, 6mmol)および1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(2.96ml)のアセトニトリル(30ml)溶液を、窒素気流、攪拌下にて5時間加熱還流し、次いで室温にて13時間攪拌した。析出物を濾取し、2N塩酸メタノール溶液(20ml)に溶解後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメチレンクロリド-エタノール(2:1)80mlに溶解し、メチレンクロリドを減圧留去し室温にて2時間放置した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄し、標記化合物(1.35g, 収率: 50.0%)を得た。

【0097】TLC(Rf): 0.64(酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 205℃(分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 3450, 2940, 288

48

0, 1710, 1620, 1510, 1450, 1350, 1320, 1060, 800

NMR(CDCl_3 -TFA- d_1 1:1) δ : 0.9 ~ 1.1 (1H, m), 1.2 ~ 1.5 (2H, m), 1.5 ~ 1.7 (1H, m), 1.9 ~ 2.2 (1H, m), 2.4 ~ 2.7 (1H, m), 2.8 ~ 3.0 (1H, m), 3.0 ~ 3.2 (1H, m), 3.6 ~ 3.8 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.8 ~ 4.0 (1H, m), 4.0 ~ 4.7 (4H, m), 5.7 ~ 5.85 (1H, m), 6.1 ~ 6.3 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 9.2 (1H, s)

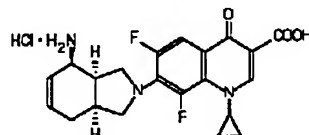
MS(m/e): 414 (M+1)

実施例8

7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

【0098】

【化37】



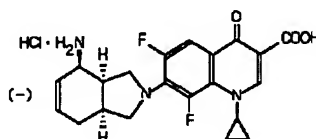
1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(849mg, 3mmol)、(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン 二塩酸塩(633mg, 3mmol)および1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.48ml, 9.8mmol)のアセトニトリル(15ml)溶液を用いて、実施例7と同様にして標記化合物(700mg, 収率: 60.2%)を得た。この化合物の機器分析データは、実施例3の化合物のデータと一致した。

実施例9

(-)-7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

【0099】

【化38】



49

1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (283mg, 1mmol)、(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン L-(+)-酒石酸塩 (288mg, 1mmol) および1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (0. 448ml) のアセトニトリル (5ml) 溶液を用いて、実施例7と同様にして、標記化合物 (260mg, 収率: 59. 4%) を得た。

【0100】 $[\alpha]_D^{20}$: -192. 5° (C=0. 5, 0. 01N HCl)

TLC (Rf): 0. 60 (酢酸エチル-酢酸-水 3: 1: 1)

MP: 201°C (分解)

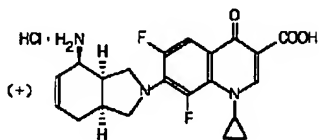
IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2900, 1720, 1625, 1520, 1460, 1350, 805
NMR (CDCl_3 -TFA- d_4 1: 1) δ : 1. 2~1. 6 (4H, m), 1. 96~2. 2 (1H, m), 2. 4~2. 6 (1H, m), 2. 74~2. 94 (1H, m), 2. 96~3. 16 (1H, m), 3. 75~3. 85 (1H, m), 4. 0~4. 5 (4H, m), 4. 58~4. 7 (1H, m), 5. 76 (1H, br d, J=10Hz), 6. 18 (1H, br d, J=10Hz), 7. 98 (1H, dd, J=14, 2Hz), 9. 14 (1H, s)

実施例10

(+)-7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

【0101】

【化39】



1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (283mg, 1mmol)、(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン D-(-)-酒石酸塩 (288mg, 1mmol) および1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (0. 448ml) のアセトニトリル (5ml) 溶液を用いて実施例7と同様にして、標記化合物 (240mg, 収率: 54. 8%) を得た。

【0102】 $[\alpha]_D^{20}$: +202. 7° (C=0. 5, 0. 01N HCl)

50

TLC (Rf): 0. 61 (酢酸エチル-酢酸-水 3: 1: 1)

MP: 201°C (分解)

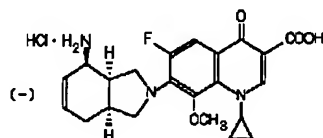
IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2900, 1720, 1625, 1520, 1460, 1350, 805
NMR (CDCl_3 -TFA- d_4 1: 1) δ : 1. 2~1. 6 (4H, m), 1. 95~2. 2 (1H, m), 2. 4~2. 62 (1H, m), 2. 74~2. 9 (4H, m), 2. 95~3. 14 (1H, m), 3. 74~3. 9 (1H, m), 4. 0~4. 5 (4H, m), 4. 58~4. 68 (1H, m), 5. 76 (1H, br d, J=10Hz), 6. 17 (1H, br d, J=10Hz), 7. 98 (1H, dd, J=14, 2Hz), 9. 14 (1H, s)

実施例11

(-)-7-[(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 塩酸塩

【0103】

【化40】



1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (443mg, 1. 5mmol)、(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-エン L-(+)-酒石酸塩 (432mg, 1. 5mmol) および1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (0. 672ml) のアセトニトリル (15ml) 溶液を窒素気流下にて攪拌しながら、4時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、2N塩酸メタノール溶液 (5ml) を加え残渣を溶解した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルTM C-30 0, 40ml, メチレンクロライド-メタノール 100: 1→20: 1) に付し、次いでエタノールにて再結晶して標記化合物 (64mg, 収率: 9. 5%) を得た。

【0104】 $[\alpha]_D^{20}$: -166. 5° (C=0. 5, 0. 01N HCl)

TLC (Rf): 0. 61 (酢酸エチル-酢酸-水 3: 1: 1)

MP: 182°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 2940, 2880, 1710, 1620, 1515, 1450, 135

51

0, 1060, 800

NMR (CDCl₃-TFA-d₁ 1:1) δ: 0.9 ~ 1.1 (1H, m), 1.22 ~ 1.42 (2H, m), 1.48 ~ 1.68 (1H, m), 1.92 ~ 2.18 (1H, m), 2.42 ~ 2.64 (1H, m), 2.78 ~ 2.96 (1H, m), 2.98 ~ 3.18 (1H, m), 3.58 ~ 3.96 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.1 ~ 4.5 (3H, m), 4.58 ~ 4.7 (1H, m), 5.76 (1H, br d, J=10Hz), 6.1 ~ 6.25 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=14Hz), 9.18 (1H, s)

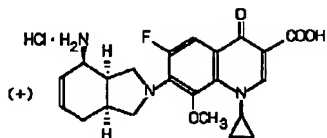
実施例12

(+) -7- [(1R, 2R, 6S) -2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン-8-イル] -1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリン

カルボン酸 塩酸塩

【0105】

【化41】



1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (443mg, 1.5mmol), (1R, 2R, 6S) -2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン D-(-)-酒石酸塩 (432mg, 1.5mmol) および1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (0.672ml) のアセトニトリル (15ml) 溶液を用いて実施例11と同様にして、標記化合物 (90mg, 収率: 13.3%) を得た。

【0106】 [α]_D²⁰: +186.7° (C=0.5, 0.01N HCl)

TLC (Rf): 0.61 (酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

MP: 182°C (分解)

IR (KBr) cm⁻¹: 3440, 2940, 2880, 1710, 1620, 1515, 1450, 1350, 1060, 800

NMR (CDCl₃-TFA-d₁ 1:1) δ: 0.9 ~ 1.1 (1H, m), 1.2 ~ 1.45 (2H, m), 1.5 ~ 1.68 (1H, m), 1.92 ~ 2.14 (1H, m), 2.4 ~ 2.6 (1H, m), 2.77 ~ 2.93 (1H, m), 2.97 ~ 3.17 (1H, m), 3.5 ~ 3.7 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.7 ~ 3.95 (1H, m), 4.08 ~

52

4.5 (3H, m) 4.58 ~ 4.68 (1H, m), 5.76 (1H, br d, J=10Hz), 6.1 ~ 6.24 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=14Hz), 9.18 (1H, s)

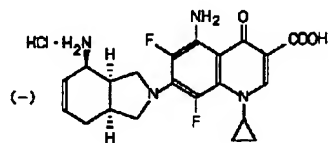
実施例13

(-) -5-アミノ-7- [(1R, 2R, 6S) -2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン-8-イル] -1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノ

リンカルボン酸塩酸塩

【0107】

【化42】



5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 [298mg, 1mmol; ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (J. Med. Chem)、第33巻、1645頁 (1990年) により製造]、(+)-(1R, 2R, 6S) -2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン 二塩酸塩 (211mg, 1mmol) および1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (0.45ml, 3mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液を用いて実施例7と同様にして、標記化合物 (390mg, 収率: 86.2%) を得た。

【0108】 [α]_D²⁰: -166.5° (C=0.05, 0.1N塩酸メタノール-0.1N塩酸-メチレンクロライド 3:1:1)

TLC (Rf): 0.41 (メチレンクロライド-メタノール-酢酸 45:5:1)

MP: 250°C以上

IR (KBr) cm⁻¹: 3410, 3300, 2940, 2880, 2820, 1690, 1620, 1590, 1515, 1430, 1350, 1305

NMR (CDCl₃-TFA-d₁ 1:1) δ: 1.1 ~ 1.52 (4H, m), 1.95 ~ 2.2 (1H, m), 2.4 ~ 2.6 (1H, m), 2.72 ~ 2.90 (1H, m), 2.92 ~ 3.14 (1H, m), 3.6 ~ 3.78 (1H, m), 3.9 ~ 4.36 (4H, m), 4.56 ~ 4.7 (1H, m), 5.75 (1H, br s, J=9Hz), 6.1 ~ 6.25 (1H, m), 9.01 (1H, s)

MS (m/e): 417 (M+1)

実施例14

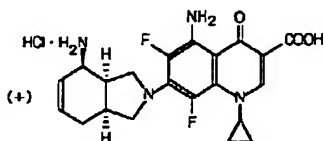
(+) -5-アミノ-7- [(1R, 2R, 6S) -2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-

53

3-エン-8-イル]-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩

【0109】

【化43】



5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (298mg, 1mmol)、(-)-(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0]ノナ-3-エン 二塩酸塩 (211mg, 1mmol) およびトリエチルアミン (0.56ml, 4mmol) を用いて実施例7と同様にして、標記化合物 (80mg, 収率: 17.7%) を得た。

【0110】 $[\alpha]_D^{20}$: +158.2° (C=0.05, 0.1N塩酸メタノール-0.1N塩酸-メチレンクロライド 3:1:1)

TLC (Rf): 0.41 (メチレンクロライド-メタノール-酢酸 45:5:1)

MP: 250℃以上

IR (KBr) cm^{-1} : 3410, 3300, 2940, 2820, 1690, 1620, 1590, 1515, 1430, 1350, 1315

NMR (CDCl_3 -TFA- d_4 1:1) δ : 1.1~1.52 (4H, m), 1.95~2.2 (1H, m), 2.4~2.6 (1H, m), 2.72~2.90 (1H, m), 2.92~3.14 (1H, m), 3.6~3.78 (1H, m), 3.9~4.36 (4H, m), 4.56~4.7 (1H, m), 5.75 (1H, br s, J=9Hz), 6.1~6.25 (1H, m), 9.01 (1H, s) MS (m/e): 417 (M+1)

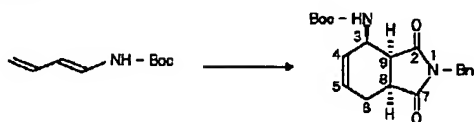
参考例1

(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-butylcarbamoyl)-8-アザビシクロ [4.3.0]ノナ-3-エン

1)

【0111】

【化44】



(E)-1-(N-tert-butylcarbamoyl)-1,3-ブタジエン [4.23g, 25mmol, オーガニック シンセシス (Organic Syn

54

theses) 6巻, 95頁 (1988年) により製造]、N-ベンジルマレインイミド (4.68g, 25mmol) および4-tert-ブチルカテコール (50mg) のジオキサン (10ml) 溶液を80~90°で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルTM C-300, 200ml, ヘキサン-酢酸エチル 10:1→1:1) に付し、(3R, 8S, 9S)-3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ベンジル-3, 6, 8, 9-テトラヒドロフタルイミド (6.09g, 収率: 68.4%) を得た。

【0112】TLC (Rf): 0.5 (ヘキサン-酢酸エチル 2:1)

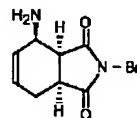
IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2990, 1780, 1710, 1680, 1540, 1400, 1360, 1170

NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.20 (1H, dd, J=8, 16Hz), 2.68 (1H, dd, J=7, 16Hz), 3.1~3.3 (2H, m), 4.3~4.5 (1H, m), 4.62 (2H, s), 5.80 (2H, br s), 6.27 (1H, br s), 7.29 (5H, s)

2)

【0113】

【化45】



前記反応で得られた化合物 (6.09g, 17mmol) およびアニソール (3滴) のメチレンクロライド (20ml) 溶液に氷冷攪拌下、トリフルオロ酢酸 (6ml) のメチレンクロライド (6ml) 溶液を滴下した。反応溶液を氷冷下に2時間、更に室温下で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテル (30ml) を加え、この混合物を一晩攪拌した。析出物を濾取し、水に溶かし、酢酸エチルを加えた。この混合物を攪拌下に5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、(3R, 8S, 9S)-3-アミノ-1-ベンジル-3, 6, 8, 9-テトラヒドロフタルイミド (3.2g, 収率: 73.5%) を得た。

【0114】TLC (Rf): 0.32 (メチレンクロライド-メタノール 9:1)

IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 3040, 1770, 1700, 1430, 1405, 1360, 1195

NMR (CDCl_3) δ : 2.1~2.3 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J=8, 16Hz), 3.1~3.2 (2H, m), 3.66 (1H, br

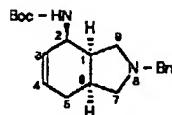
55

s), 4.63 (2H, s), 5.8~6.0 (2H, m), 7.2~7.5 (5H, m)

3)

[0115]

[化46]



前記反応で得られた化合物 (3.07 g, 1.2 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を水素化リチウムアルミニウム (1.4 g, 3.6 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 0℃、攪拌下に滴下した。反応液を 4 時間加熱還流した後、反応混液に氷冷下、酢酸エチル (10 ml)、次いで 3N 塩酸 (30 ml) をゆっくり滴下した。水層を分取し、20% 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、粗 (1R, 2R, 6S) - 2-アミノ-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン (3.0 g) の残渣を得た。この残渣のジオキサン (30 ml) 溶液に Boc-S (2.2 g, 9.2 mmol) およびトリエチルアミン (1.4 ml, 10 mmol) を加え、この溶液を室温で一晩攪拌した。析出物を濾別後、濾液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶かした。この溶液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取し、(1R, 2R, 6S) - 8-ベンジル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン (1.15 g, 収率: 29.2%) を得た。

[0116] TLC (Rf): 0.22 (ヘキサン-酢酸エチル 1:1)

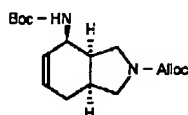
IR (KBr) cm^{-1} : 3375, 2945, 2800, 1680, 1520, 1255, 1170

NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.8~2.9 (8H, m), 3.61 (2H, s), 4.2~4.3 (1H, m), 5.33 (1H, br), 5.7~5.95 (2H, m), 7.2~7.5 (5H, m)

4)

[0117]

[化47]



前記反応で得られた化合物 (612 mg, 1.86 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液に、

56

氷冷攪拌下、アリル クロロホルマート (0.395 mol) を加えた。反応溶液を 0℃ で 20 分間攪拌し、更に 1 時間加熱還流した。反応溶液を冷却した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルTM C-300, 70 ml, ヘキサン-酢酸エチル 10:1 → 1:1) にて精製し、(1R, 2R, 6S) - 8-アリルオキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン (439 mg, 収率: 73.1%) を得た。

[0118] TLC (Rf): 0.56 (ヘキサン-酢酸エチル 1:1)

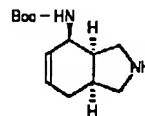
IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 1720, 1685, 1520, 1430, 1170

NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.8~2.0 (1H, m), 2.1~2.5 (2H, m), 2.7~2.95 (1H, m), 3.17 (1H, t, $J = 10 \text{ Hz}$), 3.3~3.6 (3H, m), 4.4~4.65 (4H, m), 5.2~5.35 (3H, m), 5.7~6.1 (2H, m)

5)

[0119]

[化48]



前記反応で得られた化合物 (439 mg, 1.36 mmol)、酢酸 (0.195 ml, 3.4 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (19.1 mg) のメチレンクロリド (30 ml) 溶液を脱気した。窒素気流下、0℃ で激しく攪拌しながら水素化トリプチルすず (0.727 ml, 2.72 mmol) を一気に加えた。0℃ にて 5 分間、室温にて 20 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル (20 ml) および水 (20 ml) を加え、pH 7.5 に調整した。水層を分取し、逆相カラムクロマトグラフィー (YMC-GELTM ODS-AQ 120-S50, 50 ml, メタノール) に付し、(1R, 2R, 6S) - 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-3-エン (119 mg, 収率: 36.8%) を得た。

[0120] TLC (Rf): 0.08 (メチレンクロリド-メタノール 9:1)

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2970, 2930, 1705, 1690, 1575, 1525, 1390, 1360, 1245, 1170

NMR (CDCl_3 - CD_3OD 5:1) δ : 1.46 (9H, m), 1.82~2.0 (1H, m), 2.1

57

~2.3 (1H, m), 2.4~2.6 (1H, m), 2.7~3.0 (3H, m), 3.0~3.1 (2H, m), 4.2~4.55 (1H, m), 5.6 (1H, dd, J=10, 2Hz), 5.74~5.84 (1H, m)

参考例2

(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン

1)

[0121]

[化49]



(E)-1-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1,3-ブタジエン (10.2g, 50mmol, オーガニック シンセシス (Organic Syntheses) 6巻, 95頁, (1988年) により製造)、N-ベンジルマレインイミド (9.91g, 53mmol) および4-tert-ブチルカテコール (100mg) を用いて参考例1-1)と同様にして (3R, 8S, 9S)-3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-ベンジル-3,6,8,9-テトラヒドロフタルイミド (19.3g, 収率:98%)を得た。

[0122] TLC (Rf): 0.5 (ヘキサン-酢酸エチル 2:1)

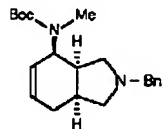
IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1700, 1510, 1400, 1340, 1240, 700

NMR (CDCl_3) δ : 2.21 (1H, dd, J=15, 7Hz), 2.70 (1H, dd, J=13, 7Hz), 3.1~3.35 (2H, m), 4.4~4.6 (1H, m), 4.6 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.7~5.9 (2H, m), 6.5~6.65 (1H, br), 7.2~7.5 (10H, m)

2)

[0123]

[化50]



前記反応で得られた化合物 (3.9g, 10mmol) および水素化リチウムアルミニウム (2.4g, 63mmol) を用いて、参考例1-3)と同様にして、(1R, 2R, 6S)-8-ベンジル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-

58

アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (668mg, 収率:19.5%)を得た。

[0124] TLC (Rf): 0.25 (メチレンクロリド-メタノール 9:1)

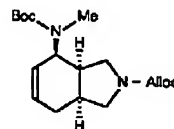
IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 2975, 2930, 2800, 1690, 1480, 1455, 1440, 1380, 1365, 1335, 1260, 1140, 700

NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.95~3.10 (8H, m), 2.73 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.7~5.0 (1H, m), 5.71 (1H, d, J=10Hz), 5.8~6.0 (1H, m), 7.2~7.6 (5H, m)

3)

[0125]

[化51]



前記反応で得られた化合物 (668mg, 1.95mmol)、アリル クロロホルマート (0.42mol, 2mmol) を用いて参考例1-4)と同様にして、(1R, 2R, 6S)-8-アリルオキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (210mg, 収率:31.8%)を得た。

[0126] TLC (Rf): 0.7 (メチレンクロリド-メタノール 9:1)

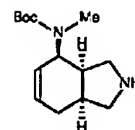
IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2980, 2940, 2890, 1700, 1440, 1410, 1370, 1340, 1145, 770

NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.7~2.0 (1H, m), 2.0~2.3 (1H, m), 2.38~2.6 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.7~2.9 (1H, m), 3.2~3.55 (4H, m), 4.61 (2H, dd, J=6, 1Hz), 4.9~5.6 (4H, m), 5.75~6.1 (2H, m)

4)

[0127]

[化52]



前記反応で得られた化合物 (200mg, 0.6mmol)、酢酸 (86 μ l, 1.5mmol)、ビス(トリ

フェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (8.5mg) および水素化トリブチルすず (323μl, 1.2mmol) を用いて参考例1-5)と同様にして、(1R, 2R, 6S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (99mg, 収率: 65.5%) を得た。

【0128】TLC (Rf): 0.07 (メチレンクロリド-メタノール 9:1)

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2930, 2850, 1700, 1445, 1400, 1385, 1370, 1145

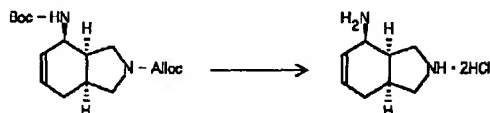
NMR (CDCl_3 - CD_3OD 5:1) δ : 1.42 (9H, s), 1.8~2.0 (1H, m), 2.1~2.3 (1H, m), 2.4~3.1 (5H, m), 2.70 (3H, s), 4.9~5.1 (1H, m), 5.56 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.8~5.95 (1H, m)

参考例3

(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン 二塩酸塩

【0129】

【化53】



参考例1-4)で得られた(1R, 2R, 6S)-8-アシルオキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (1.58g, 4.6mmol) を3N塩酸 (20ml) 中で、攪拌下にて22時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、エタノールを加え析出物を濾取し、標記化合物 (0.80g, 収率: 82.4%) を得た。

【0130】TLC (Rf): 0.05 (酢酸エチル-酢酸-水 3:1:1)

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 2050, 1610, 1520, 1390, 785, 680

NMR (D_2O) δ : 1.8~2.0 (1H, m), 2.35~2.55 (1H, m), 2.8~3.65 (6H, m), 4.35~4.5 (1H, m), 5.65~5.75 (1H, m), 6.0~6.15 (1H, m)

参考例4

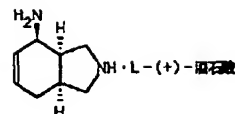
1)

(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン L-(+)-酒石酸塩

【0131】

【0131】

【化54】



(±)-(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (2.1g, 15.2mmol), L-(+)-酒石酸 (1.140g, 7.6mmol) の80%水性メタノール溶液 (15ml) を1時間、室温にて攪拌した。析出物を濾取し、80%水性メタノール溶液 (70ml) にて再結晶を行い、標記化合物 (1.01g, 収率: 46.0%) を鱗片状結晶として得た。

【0132】 $[\alpha]_D^{20}$: +40.3° (C=1.0, H_2O)

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2930, 2240, 1595, 1550, 1400, 1320, 1105, 1075

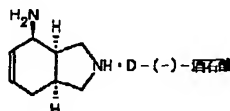
NMR (D_2O) δ : 1.95~2.14 (1H, m), 2.5~2.7 (1H, m), 2.92~3.8 (6H, m), 4.54 (2H, s), 4.5~4.6 (1H, m), 5.83 (1H, br d, $J=10\text{Hz}$), 6.15~6.28 (1H, m)

2)

(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン D-(-)-酒石酸塩

【0133】

【化55】



上記反応の母液を集め、溶媒を減圧留去し、残渣に水 (50ml) を加え溶解しIRA-401に付し、(±)-(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エン (1.40g, 10.1mmol) を得た。これを80%水性メタノール溶液 (15ml) に溶解し、D-(-)-酒石酸 (1.140g, 7.6mmol) を加え参考例4-1)と同様にして標記化合物 (1.05g, 収率: 48.0%) を鱗片状結晶として得た。

【0134】 $[\alpha]_D^{20}$: -42.4° (C=1.0, H_2O)

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3260, 2950, 2930, 1640, 1550, 1400, 1380, 1120, 1060

NMR (D_2O) δ : 2.0~2.2 (1H, m), 2.5~2.7 (1H, m), 2.9~3.8 (6H, m), 4.48 (2H, s), 4.5~4.6 (1H, m)

61

m), 5.84 (1H, br d, $J=10\text{ Hz}$),
6.15~6.3 (1H, m)
【0135】

【発明の効果】本発明の化合物は、文献未記載の新規化

62

合物であり、感受性・耐性のグラム陽性菌およびグラム
陰性菌に対する強い抗菌力を有するので、抗菌剤として
有用である。

【0136】特許出願人 萬有製薬株式会社